

La bithérapie antirétrovirale comme traitement initial pour les personnes vivant avec le VIH-1 ?

Emilie Dupont ^{1,2}, Jean Cyr Yombi ²

Dual antiretroviral therapy as initial treatment for people living with HIV-1?

Combined antiretroviral therapy (cART) has significantly improved the prognosis and life expectancy of people living with human immunodeficiency virus (PLWHIV). Current international guidelines recommend a triple therapy that conventionally combines two nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and a third agent that is either a ritonavir- or cobicistat-boosted protease inhibitor (PI), either a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), or a boosted or unboosted integrase inhibitor (INI). Due to the toxicity of NRTIs, alternative non-NRTI-based therapeutic regimens have been proposed. They initially had limited success compared to the standard triple therapy due to low efficacy, particularly in patients with high viral load and low CD4 cell counts. A new strategy combining lamivudine (3TC) with boosted PI or INI has yielded promising results, suggesting that modern dual therapies will become a reliable first-line treatment option for PLWHIV. Recently, the European AIDS Clinical Society guidelines have recommended dual therapy as the preferred regimen in treatment-naïve patients in certain circumstances.

KEY WORDS

Dual antiretroviral therapy, people living with HIV (PLHIV), first-line therapy

L'utilisation des thérapies antirétrovirales combinées (TARc) a considérablement amélioré le pronostic et l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Les directives internationales ont ces dernières années en matière de traitement recommander une trithérapie qui consiste par convention à associer à deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), un troisième agent qui est soit un inhibiteur de protéase (IP) boosté par du ritonavir (r) ou du cobicistat (c), soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), soit un inhibiteur de l'intégrase (INI) boosté ou non boosté. Cependant, en raison de la toxicité des INTIs, des schémas thérapeutiques alternatifs les excluant ont longtemps connu un succès mitigé en raison d'une faible efficacité (en particulier chez les patients avec une charge virale élevée et un faible taux de lymphocytes T CD4) par rapport à la trithérapie standard. Une nouvelle stratégie associant la lamivudine (3TC) à un IP boosté ou à un INI a donné des résultats prometteurs et indique que les bithérapies modernes sont une option thérapeutique fiable pour le traitement initial des PVVIH, conduisant récemment l'*European AIDS Clinic Society* (EACS) à les recommander comme première ligne de traitement chez le patient naïf sous certaines conditions.

Que savons-nous à ce propos ?

- Le traitement standard initial actuellement recommandé pour les PVVIH reste la trithérapie anti-rétrovirale. Néanmoins, grâce à l'efficacité des nouvelles molécules et à leur moindre toxicité, des bithérapies antirétrovirales modernes sont devenues actuellement une option thérapeutique fiable et peuvent être envisagées sous certaines circonstances, permettant de diminuer l'exposition chronique aux antirétroviraux, en restant tout aussi efficace.

Que nous apporte cet article ?

- Cet article permet de faire l'état des lieux sur les données actuellement disponibles pour l'utilisation de la bithérapie antirétrovirale comme traitement initial chez les PVVIH. Cet article se base essentiellement sur celui déjà publié par nos soins dans le journal *AIDS Review* en 2019 et actualise les données parues dans la littérature depuis lors.

What is already known about the topic?

- Triple antiretroviral therapy is still recommended as the standard initial treatment strategy for PLWHIV. Nevertheless, due to the efficacy and lower toxicity of new molecules, modern dual antiretroviral therapies have become a reliable therapeutic option, with a similar efficacy, and may be considered in certain circumstances to reduce chronic exposure to antiretrovirals.

What does this article bring up for us?

- This article provides an overview of currently available data supporting the use of dual antiretroviral therapy as initial treatment for PLWHIV.
- This article summarizes the main points of our publication, which was published this year in *AIDS Reviews*, and provides an update of the data published in the literature since then.

INTRODUCTION

L'utilisation des thérapies antirétrovirales combinées (TARc) comme traitement pour les personnes vivant avec une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (PVVIH) a considérablement réduit leur morbidité et leur mortalité (1). Jusqu'à présent, la trithérapie (TT) a toujours été considérée comme le gold standard du traitement initial du VIH chez les patients, et elle est recommandée dans les principales directives internationales (2-6). L'espérance de vie des PVVIH a augmenté et se rapproche de celle de la population générale (7). Avec une espérance de vie plus longue qu'auparavant, les PVVIH courent un risque accru de développer des complications ou des comorbidités non liées au Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA), telles que des maladies cardiovasculaires, rénales, osseuses et des cancers (8-10). Pour atténuer les effets néfastes de ces comorbidités, une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire afin de lutter efficacement contre leurs facteurs de risques et de diminuer l'exposition aux antirétroviraux (8-10). Les innovations en matière de traitement antirétroviral (nouvelles classes de médicaments, agents à action prolongée), les nouvelles modalités d'administration (injectables, nanoparticules, implants) et les nouveaux paradigmes, tels que l'immunothérapie ou la bithérapie (BT), doivent être exploités pour améliorer la qualité de vie des PVVIH (8-11). Les directives actuelles en matière de traitement recommandent pour la plupart une TT basée sur la combinaison par convention de deux inhibiteurs nucléosidiques/ nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTIs) à un troisième agent qui peut être soit un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir ou le cobicistat (IP/r ou c), soit un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), soit un inhibiteur d'intégrase (INI) boosté ou non boosté (2-6). Les toxicités associées à l'utilisation à long terme des INTIs ont conduit à évaluer d'autres stratégies comme la monothérapie ou la BT qui n'incluent pas d'INTI (12-15). Un risque plus élevé d'échec thérapeutique ou une plus grande toxicité ont été observés dans les premières études par rapport aux schémas thérapeutiques standard, en particulier chez les patients présentant un faible taux de lymphocytes T CD4 (CD4) et une charge virale (CV) élevée (12-15). Une nouvelle stratégie utilisant la lamivudine (3TC) associée soit à IP/r ou un INI a montré une efficacité similaire associée à une moindre toxicité (16-23). Dans la plupart des directives

actuelles, en attendant leur actualisation, les BT ne sont pas recommandées comme traitement préférentiel (2-5). Seules les recommandations 2019 de l'*European AIDS Clinic Society* (EACS) ont déjà intégré la bithérapie à base de DTG et de 3TC comme traitement de première intention mais uniquement chez les patients dont l'antigène S du virus de l'hépatite B (AgHBs) est négatif, avec une CV < 500.000 copies/mL et des CD4 > 200/mm³ (6) pour des raisons qui sont décrites ci-dessous. -Cet article se base essentiellement sur celui déjà publié par nos soins dans le *Journal AIDS Review* en 2019 (24) et actualise les données parues dans la littérature depuis lors.

LES ÉTUDES MODERNES À SUCCÈS UTILISANT LES BITHÉRAPIES

Jusqu'à présent, les BT à succès comme traitement initial des PVVIH utilisent du 3TC associé à un IP boosté (LPV/r ou darunavir (DRV/r)) (16-18) ou à une seconde génération d'INI comme le dolutégravir (DTG) (19-23).

3TC PLUS IP BOOSTÉ

3TC a été combiné avec LPV/r ou DRV/r (16-18). L'étude **GARDEL (N=426)** (16,17) a comparé 3TC + LPV/r à la trithérapie standard à base de LPV/r chez les patients naïfs de tout traitement antirétroviral (TAR) avec une CV $\geq 1\ 000$ copies/mL, et a démontré la non-infériorité de la bithérapie à la 48^{ème} semaine (S48) et à la 96^{ème} semaine (S96) y compris pour les patients ayant une charge virale >100.000 copies/mL et des CD4 < 200/mm³ (16,17) (Tableau 1). L'étude **ANDES (N=145)** (18) a comparé 3TC+DRV/r et 3TC/TDF + DRV/r comme traitement initial des PVVIH. Les résultats à S48 ont montré une non-infériorité de la bithérapie par rapport à la trithérapie y compris chez des patients avec CV > 100.000 copies/mL (18).

3TC PLUS INI

Deux études pilotes menées auprès de patients infectés par le VIH-1 naïfs de TAR, **PADDLE** (3TC + DTG, CV < 100.000 copies/mL, N=20 patients) (20,21) et **ACTG 5353** (3TC+DTG, CV < 500 000 copies/mL, N=120) (22) ont montré une efficacité de l'association 3TC +DTG (CV < 50 copies/mL à S48 à 90% et 85 % respectivement), même chez des patients avec des CV élevées. Ces deux

TABEAU 1. Principales études sur les bithérapies modernes

Études et durée	Type	Bithérapie vs. trithérapie	Réponse virologique	Gain de CD4(/mm ³)	Résultats
GARDEL (16) 48W	-phase III -multicentrique -randomisé (1:1) -contrôlé -ouverte -non-infériorité -n=426	BT: LPV/r (400/100mg 2X/J) + 3TC (150mg 2x/J) vs TT: LPV/r (400/100mg 2x/J) based regimen + 3TC ou FTC + 1 INTII	CV <50 copies/mL après 48 semaines BT : 88,3% vs TT : 83,7% (p=0,171) Si CV prétraitement ≥ 100.000 copies/mL: BT: 87,2% vs TT: 77,9% (p=0,145)	Wsemaine 48: BT: 227 vs TT: 217	Non-inferieur a 48 semaines quel que soit la CV prétraitement
ANDES (18) 48W	-Phase IV -Multicentrique -Randomisé 1:1 -Ouvverte -n=145	BT: DRV/r (800/100mg 1X/J + 3TC (300mg 1x/j) (n=75) vs TT: DRV/r (800/100mg 1x/J) + 3TC/TDF (300/300mg 1x/j) (n=70)	CV <50copies/mL après 48 sem : BT: 93% vs TT 94% [95% CI: -1.0% (-7.5; 5.6%)] Si CV prétraitement > 100.000 copies/ml: DT 91% vs TT 92%	Sem 48: BT: 246 vs TT: 200 (p=0,20)	Non-inferiorité même chez des patients avec CV ≥100,000 copies/mL
GEMINI 1 et 2 (19) 48W	-phase IV -multicentrique -Randomisé -double aveugle -n=1433	BT: DTG (50mg 1xJ) +3TC (300mg 1x/J) (n=719) vs TT: DTG (50mg 1x/J) + TDF (300mg)/FTC (200mg) (n=722)	Cv <50 copies/mL après 48sem): BT 91% vs TT 94% -Si CV prétraitement > 100.000 copies/mL: BT 92% vs TT 90% -Si CD4 prétraitement ≤ 200 cells/mm ³ : BT 79% vs TT 93%	NA/NA	Non-infériorité Cependant résultats moins bons si CD4 prétraitement < 200 cells/mm ³
GEMINI 1 et 2 (23)	-phase IV -multicentrique -Randomisé -double aveugle -n=1433	BT: DTG (50mg 1xJ) +3TC (300mg 1x/J) (n=719) vs TT: DTG (50mg 1x/J) + TDF (300mg)/FTC (200mg) (n=722)	CV< 50 copies/mL après 96 sem : BT 86% vs 90 TT Si CV prétraitement > 100000 copies/mL : BT 81% vs TT 88% -si CD4 < 200/mm ³ BT 68% vs TT 87%	NA/NA	Non-infériorité Cependant résultats moins bons si CD4 prétraitement < 200 cells/mm ³

études ont justifié la réalisation de deux essais de phase III, GEMINI-1 et GEMINI-2 (19,23), qui comparent DTG / 3TC (groupe BT) à DTG plus TDF / Emtricitabine (FTC) (groupe TT) comme traitement initial des PVVIH.

GEMINI 1 et 2 (Tableau 1) sont des études internationales identiques (19), de grande envergure puisque chacune a randomisé un peu plus de 700 participants naïfs de TAR, répartis dans un groupe BT (DTG + 3TC, CV entre 1000 et 500.000 copies/mL, N=719) et dans un groupe TT (DTG + TDF / FTC, CV entre 1000 et 500.000 copies/mL, N=722). Les résultats à 48 puis à 96 semaines montraient une non-infériorité en terme d'efficacité (CV < 50 copies/mL) de la bithérapie (S48: BT: 91,5% VS TT: 93,3% ; S96 : BT : 86% VS TT 89,5%) y compris chez des patients avec une CV < 100000 copies/mL, avec une réserve concernant les patients avec des CD4 initiaux < 200/mm³ qui présentaient un taux de réponse (CV < 50 copies/mL) plus faible dans le

groupe bithérapie (79% à S48 et 68% à S96) par rapport au groupe trithérapie (93% à S48 et 87% à S96).

CHALLENGES

La bithérapie réduit-elle les événements indésirables ou les effets secondaires ?

Globalement, les effets indésirables ayant conduit à des arrêts de traitement étaient moins nombreux dans le bras BT que dans le bras TT dans les principales études (16-23). Les modifications des marqueurs sériques de remodelage osseux ou la densité minérale osseuse (DMO), la fonction rénale ou des marqueurs urinaires de dysfonction rénale étaient en faveur de la BT. Les troubles lipidiques ont été moins marqués dans le bras de la TT classique, probablement en raison de l'effet hypolipémiant du ténofovir.

Qu'en est-il de la résistance lors de l'échec du traitement ?

Dans l'étude GARDEL (16), la mutation M184V était présente lors de l'échec du traitement chez deux patients du groupe BT (tableau 2). Aucun des échantillons amplifiés à l'échec du traitement dans le groupe TT n'a montré de mutations de résistance. Les mutations associées aux IP n'ont été identifiées dans aucun des deux bras (16). Dans les études GEMINI 1 et 2, aucune émergence de mutations conférant une résistance aux INIs ou aux INTIs n'a été détectée (Tableau 2) (19,23). En résumé, chez les patients en échec au traitement par BT (3TC plus IP/r ou c ou INI), aucune résistance majeure n'a été détectée (16-23).

Patients porteurs préalablement d'une mutation M184V / I

La fréquence de la mutation M184V / I, chez les patients porteurs du VIH-1 a montré une grande variabilité entre les études. Récemment, Margot *et al.* ont montré une fréquence de 0,1% (25). Aucun des essais cliniques randomisés sur la BT (3TC avec IP/r ou INI) en traitement initial chez des PVVIH n'incluait des patients présentant la M184V / I ou une autre résistance (16-23). Des études antérieures avec des TT chez des patients naïfs ou expérimentés porteurs de mutations M184V/I avaient montré de bons résultats en terme de suppression de la réplication virale confirmant l'activité résiduelle du 3TC malgré la présence de cette mutation de résistance (25). Les études récentes sur les BT comme traitement de maintenance (3TC + DTG ou 3TC plus IP/r) ne montrent aucun impact de la mutation M184 V/I (26). En outre, une étude *in vitro* (27) a récemment montré que la présence de la mutation M184V ou K65R empêchait la sélection de la mutation de résistance au DTG. Ces données corroborent l'hypothèse selon laquelle la sélection de la mutation M184V par le 3TC entraîne une activité antivirale résiduelle pouvant être efficace pour contrôler la réplication virale en association avec d'autres agents antiviraux, même en cas de BT (27). En attendant des données probantes une prudence est recommandée chez les patients porteurs de cette mutation.

Co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB)

À l'échelle mondiale, environ 10% des personnes infectées par le VIH sont également des porteurs chroniques du VHB (28) en raison de modes de transmission partagés. Malgré son efficacité élevée, l'utilisation du 3TC en tant

que monothérapie anti-VHB n'est pas recommandée chez les patients co-infectés par le VIH / VHB en raison du risque d'émergence de mutations de résistance pour le VHB. La barrière génétique au développement de la résistance au 3TC est faible. Lorsque les patients co-infectés par le VIH / VHB reçoivent le 3TC comme seul médicament actif contre le VHB, les taux de résistance au 3TC peuvent atteindre 40% après 2 ans et 90% après 4 ans chez ces patients (29). Dans les zones d'hyperendémicité du VHB, les BT utilisant le 3TC avec soit un IP ou un INI seront difficiles à mettre en œuvre, les inconvénients dépassant les bénéfices dans ces zones.

Coût

On connaît peu de choses concernant l'impact de la BT sur le coût global de la prise en charge des PVVIH naïfs de tout traitement. Gatell *et al.* (30) ont réalisé une analyse coût / efficacité des schémas thérapeutiques préférés en Espagne. Ils ont constaté que le coût annuel du traitement variait entre 5138 euros pour la BT et 12 059 euros pour une TT à base de TDF / FTC + RAL. La BT était le schéma thérapeutique le plus bénéfique en terme de coût dans tous les scénarios (30). Une autre étude (modèle mathématique) examinant l'impact économique sur les coûts de santé aux États-Unis a montré une économie potentielle sur cinq ans de 550 à 800 millions de dollars sur la base d'une adoption à 50% de la BT (3TC plus DTG) pour les nouveaux patients débutant un TAR (31).

Inflammation

Le TAR réduit considérablement l'activation immunitaire et l'inflammation systémique mais celle-ci ne revient pas au même niveau que celle retrouvée chez les patients similaires non infectés par le VIH, et ce même en cas d'initiation très précoce (32). À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée sur l'impact inflammatoire de la BT utilisée comme traitement initial chez des PVVIH. Orkin *et al.* ont évalué que, chez des patients déjà sous TAR, le passage d'un schéma thérapeutique antirétroviral comprenant 3 ou 4 médicaments à une BT (DTG plus RPV) ne modifiait en rien des biomarqueurs de l'inflammation (hCRP, IL6) ni l'activation immunitaire (33).

Transmission du VIH

La réduction de la transmission du VIH dans les couples sérodiscordants (34) est l'un des résultats les plus

TABLEAU 2. Mutations de résistances dans les principales études de bithérapies modernes

	GARDEL (16)	ANDES (16)	GEMINI 1 et 2 (19,23)
Bithérapie vs.	3TC +LPV/r vs 2NRTI + LPV/r	3TC + DRV/r vs TDF/FTC +DRV/r	3TC + DTG FTC/FTC + DTG
Résistances	48 sem: 2/0 96 sem: 4/3	0/0 at W 48	0/0 at W 48
Type de résistances	48 sem : 2 M184V/ none 96 sem : 4 M184V /3 M184V	Aucune résistance	Aucune résistance pour INTI, INNTI, INI

remarquables de la TT. La détection de l'ARN du VIH dans le tractus génital est corrélée à la transmission sexuelle et est mieux prédite par la CV plasmatique (35). Bien qu'il existe une relation presque linéaire entre le sang et l'ARN génital du VIH, l'expression épisodique de l'ARN du VIH se produit chez certaines personnes dont la virémie est supprimée, probablement en raison d'une compartimentation virale génitale avec une faible pénétration du médicament (36) ou d'une stimulation de la réplication du virus par des infections sexuellement transmissibles. Mkhize *et al.* ont montré que 5% des femmes recevant une TT efficace avaient un virus détectable au niveau génital (37). Cependant, rien n'indique qu'une telle excrétion entraîne de nouvelles infections dans le contexte d'une CV plasmatique indétectable. Gianella *et al.*, dans une étude pilote portant sur 51 PVVIH, ont montré qu'il n'y avait pas de différence de fréquence de détection virale dans le tractus génital lorsque la virémie était contrôlée entre ceux qui étaient sous TT standard et ceux qui étaient sous BT à base de DTG + 3TC en traitement initial ou d'entretien (38). Très probablement il n'y aura pas plus de transmission avec les BT si l'efficacité virologique est similaire à celle des TT.

Patientes en âge de procréer et grossesse

Les BT les plus prometteuses étant celles associant le 3TC aux INIs (19-23), il est important de connaître l'impact des INIs sur le pronostic des enfants de femmes exposées à de tels médicaments pendant la grossesse ou avant la conception, en particulier dans les pays à faibles ressources les plus touchés par le VIH où vit un grand nombre de femmes en âge de procréer. L'étude **TSEPAMO** au Botswana a examiné des femmes traitées par divers régimes d'ARV pendant la grossesse depuis 2014 (39). De manière inattendue, en juillet 2018, un taux plus élevé (0,67%) d'anomalies du tube neural (ATN) chez les nouveau-nés, nés de femmes sous DTG au moment de la conception ($n = 4/596$), a été observé par rapport aux femmes prenant de l'efavirenz (EFV) ou tout autre TAR ne contenant pas de DTG. Aucune différence statistiquement significative dans la prévalence des ATN n'a été observée entre les femmes qui ont commencé le DTG pendant la grossesse (c'est-à-dire après la conception) et les femmes qui ont initié des schémas thérapeutiques ne contenant pas de DTG pendant la grossesse. Les résultats complémentaires de TSEPAMO publiés récemment montrent une **prévalence** d'ATN légèrement plus élevée chez les femmes ayant pris du DTG en période péri-conceptionnelle, soit 3/1000, par rapport à la prévalence des femmes sous un schéma ne contenant pas de DTG, soit 1/1000 (40). Sur base de ces résultats, l'augmentation du risque de développement d'ATN associé à l'utilisation de Dolutegravir en période conceptionnelle reste bas ($< 1\%$) conduisant l'OMS à recommander l'utilisation préférentielle du DTG comme traitement de première et de deuxième intention pour toutes les populations du Nord et du Sud, y compris les femmes enceintes et celles en âge de procréer, en l'attente de données complémentaires (41).

Tuberculose

Le traitement concomitant de la tuberculose et du VIH reste un défi car il se complique d'interactions médicamenteuses, de toxicités médicamenteuses cumulées et du syndrome de reconstitution immunitaire (42). Comme mentionné ci-dessus pour la grossesse, la BT utilisera les INIs: Une étude pharmacocinétique antérieure a montré que 50 mg de DTG deux fois par jour est sans danger chez les patients VIH co-infectés traités avec la rifampicine ou avec la rifabutine (43). **INSPIRING** (44) est une étude ouverte, de phase IIIb, non comparative et non randomisée, chez des adultes naïfs traités avec du DTG (50 mg deux fois par jour) et infectés par le VIH-1. Cette étude a montré de bons résultats en termes de suppression virale et de sécurité à 24 semaines (44).

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Malgré les efforts déployés pour progresser vers une rémission ou même une éradication durable du VIH, le TAR tout au long de la vie reste pour le moment la seule option permettant aux patients de retrouver et de conserver une bonne santé. Jusqu'à présent, la TT reste le gold standard et avec ce traitement, l'espérance de vie des patients infectés par le VIH se rapproche de celle de la population générale. Cependant, les taux de morbidité et de mortalité restent élevés par rapport aux personnes séronégatives pour le VIH en raison d'immunodéficience, d'immunosénescence, d'inflammation, du vieillissement des patients et d'effets secondaires suite à l'exposition à long terme aux ARV, en particulier les INTIs (8-10). Les schémas thérapeutiques tendant à épargner les INTIs ont été étudiés depuis de longues années et ont montré un succès mitigé en raison d'une faible efficacité (en particulier chez les patients présentant une CV élevée et un faible taux de CD4) par rapport au traitement standard. Une nouvelle stratégie associant 3TC à un IP boosté (16-18) ou à un INI (19-23) a donné des résultats prometteurs (efficacité élevée, même chez les patients présentant une CV élevée comprise entre 100.000 et 500.000 copies/mL). Ces résultats montrent que les BT modernes – sont des options de traitement fiables pour les patients naïfs infectés par le VIH-1, comme en témoignent les recommandations 2019 de l'EACS [6]. Cependant, certains défis restent à relever. Par exemple, dans les études GEMINI 1-2, les patients dont le nombre de CD4 initial était inférieur à 200 cellules/mm³ présentaient un succès virologique plus faible (CV < 50 copies/mL à S48 et S96). Les raisons des non-réponses n'étaient pour la plupart pas liées à l'échec du traitement, ce qui implique une prudence dans l'interprétation des résultats dans cette population cruciale (19, 23). La faisabilité d'une BT avec le 3TC dans les pays à faibles ressources est toutefois limitée en raison du nombre élevé de co-infections par le VHB, insuffisamment couvertes par la monothérapie avec du 3TC. En outre, une BT nécessite une couverture antirétrovirale par deux agents dont la sensibilité a été confirmée par des tests de résistance génotypique de base. Cette technique est généralement indisponible ou non abordable dans le contexte mondial. Les BT les

plus prometteuses chez les patients naïfs comprennent le 3TC et les INIs. Actuellement, seul le DTG a été évalué dans les RCT (19,23). Des données supplémentaires sont nécessaires dans des populations spécifiques telles que les femmes enceintes et les patients atteints d'une tuberculose (interactions médicamenteuses).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La bithérapie antirétrovirale n'est pas encore recommandée comme traitement initial pour les personnes vivant avec

le VIH dans toutes les recommandations internationales en attente de données complémentaires, malgré des résultats prometteurs permettant déjà son utilisation dans des cas bien sélectionnés.

Seules les recommandations 2019 de EACS propose en première ligne l'association 3TC +DTG chez des patients naïfs avec une CV < 500.000 copies /mL, des CD4> 200/mm³ et un AgHBs négatif (6).

RÉFÉRENCES

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998 338:853-860.
2. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf. Updated May 30, 2018. Accessed September 7, 2018.
3. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach - second edition. [who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en](https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en). Published June 2016. Accessed September 7, 2018.
4. British HIV Association. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). <https://www.bhiva.org/file/RVYKzFwyxpgil/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>. Accessed September 7, 2018.
5. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, *et al.* Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA.* 2018;320(4):379-96. doi: 10.1001/jama.2018.8431.
6. European AIDS Clinical Society Guidelines version 10.0, November 2019. http://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf
7. Prevention Gap Report. UnAids 2016. pp 4-6; 190-198. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-prevention-gap-report_en.pdf
8. De Francesco D, Verboeket SO, Underwood J, *et al.* Patterns of Co-occurring Comorbidities in People Living With HIV. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Oct 24;5(11):ofy 272. doi: 10.1093/ofid/ofy272. eCollection 2018 Nov
9. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, Katlama C. HIV. *Lancet.* 2018 Aug 25;392(10148):685-697.
10. Pelchen-Matthews A, Ryom L, Borges AH *et al.*, for the EuroSIDA study Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort, *AIDS: October 23, 2018 - Volume 32 - Issue 16 - p 2405–2416.*

11. Soriano V, Fernandez-Montero JV, Benitez-Gutierrez L, *et al.* Dual antiretroviral therapy for HIV infection. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16: 923-932.
12. Arribas J, Girard PM, Paton N, *et al.* Efficacy of PI monotherapy versus triple therapy for 1964 patients in 10 randomised trials. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19788. Published 2014 Nov 2. doi:10.7448/IAS.17.4.19788.
13. Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, *et al.* A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected patients: SPARTAN study results. *HIV Clin Trials.*13: 119–130. 2012
14. Reynes J, Trinh R, Pulido F *et al.* Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013 Feb;29(2):256-65.
15. Stellbrink HJ, Le Fevre E, Carr A *et al.* Once-daily maraviroc versus tenofovir/emtricitabine each combined with darunavir/ritonavir for initial HIV-1 treatment (MODERN). *AIDS.* 2016 May 15;30(8):1229-38.
16. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, *et al.* Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis.* 14: 572–580. 2014.
17. Cahn P. on behalf of the GARDEL Study Group (MJ Rolon presenting). Durability of Dual Therapy (DT) with Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) and Lamivudine (3TC) in Comparison to Standard Triple Drug Therapy (TT): 96-week Results of the GARDEL Study. 15th European AIDS Conference. Barcelona, October 21-24, 2015. Abstract PS10/4.
18. Figueroa MI, Sued OG, Gun AM, *et al.* DRV/R/3TC FDC for HIV-1 treatment naïve patients: week 48 results of the ANDES Study. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections;* March 4–7, 2018; Boston, MA, USA. Abstract No. 489
19. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, *et al.* Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet.* 2018 Nov 9. pii: S0140-6736(18)32462-0.
20. Cahn P, Rolón MJ, Figueroa MI, *et al.* Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naïve patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir Lamivudine) study. *J Int AIDS Soc.* 2017;20:21678.
21. Figueroa MI, Rolon MJ, Patterson P, Gun A, Cahn P, Sued O. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-infected, ARV naïve patients: 96 week results of the PADDLE trial. <http://programme.ias2017.org/Abstract/Abstract/1984>
22. Nyaku AN, Zheng L, Gulick RM, *et al.* Dolutegravir plus lamivudine for initial treatment of HIV-1-infected participants with HIV-1 RNA <500000 copies/mL: week 48 outcomes from ACTG 5353. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Jan 18. doi: 10.1093/jac/dky564.
23. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas J. *et al.* Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection: 96-week results from the GEMINI studies. 10th IAS Conference on HIV Science; July 21-24, 2019; Mexico City. Slides WEAB0404LB.
24. Dupont E., Yombi JC. Is antiretroviral two-drug regimen the new standard for HIV 1 treatment in naïve patients. *AIDS Rev.* 2019;21(3):143-156.
25. Margot NA, Wong P, Kulkarni R, *et al.* Commonly transmitted HIV-1 drug resistance mutations in reverse-transcriptase and protease in antiretroviral treatment-naïve patients and response to regimens containing Tenofovir Disoproxil Fumarate or Tenofovir Alafenamide. *J Infect Dis.* 2017;215:920-7.
26. Gagliardini R, Ciccullo A, Borghetti A *et al.* Impact of previous M184V on virological outcome of switch to 3tc-based dual therapies. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2018), 4–7 March 2018, Boston. Poster abstract 498.
27. Oliveira M, Ibanescu RI, Pham HT, *et al.* The M184I/V and K65R nucleoside resistance mutations in HIV-1 prevent the emergence of resistance mutations against dolutegravir. *AIDS.* 2016; 30:2267–73.
28. Askari A, Hakimi H, Nasiri Ahmadabadi B, Hassanshahi G, Kazemi Arababadi M. Prevalence of hepatitis B co-infection among HIV positive patients: narrative review article. *Iranian J Publ Health.* 2014; 43.(6): 705-712.
29. Stewart B, Jobarteh ML, Sarge-Njie R, *et al.* Emergence of HBV resistance to lamivudine (3TC) in HIV/HBV co-infected patients in The Gambia, West Africa. *BMC Res Notes.* 2011 Dec 23; 4:561. doi: 10.1186/1756-0500-4-561.
30. Gatell J M, Arribas JR, Lazaro P, Blasco A J. Cost/efficacy analysis of preferred Spanish AIDS study group regimens and the dual therapy with LPV/r3TC for initial ART in HIV infected adults. *Journal of the International AIDS Society.* 2014; 17 (Suppl 3):19603.
31. Girouard MP, Sax PE, Parker RA, *et al.* The Cost-effectiveness and Budget Impact of 2-Drug Dolutegravir-Lamivudine Regimens for the Treatment of HIV Infection in the United States. *Clin Infect Dis.* 2016 Mar 15; 62(6):784-91.
32. Hileman CO, Funderburg NT. Inflammation, Immune Activation, and Antiretroviral Therapy in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2017 Jun;14(3):93-100.
33. Orkin C, Llibre JM, Kahl L, *et al.* Renal, inflammatory and bone biomarkers after switching to DTG plus RPV 2-drug Regimen: The Sword 1 and Sword 2 studies. 16th European AIDS Conference; October 25-27, 2017; Milan, Italy.
34. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, *et al.* PARTNER study Group. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA.* 2016 Jul 12;316(2):171-81.
35. Morris SR, Zhao M, Smith DR, *et al.* Longitudinal viral dynamics in semen during early HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2016.
36. Taylor S, Davies S. Antiretroviral drug concentrations in the male and female genital tract: implications for the sexual transmission of HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010; 5:335–343.

37. Mkhize NN, Gumbi PP, Liebenberg LJ, *et al.* Persistence of genital tract T cell responses in HIV-infected women on highly active antiretroviral therapy. *J Virol.* 2010 Oct;84(20):10765-72.
38. Gianella S, Marconi VC, Berzins B, *et al.* Genital HIV-1 Shedding with dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) dual therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018 Dec 15;79(5): e112-e114.
39. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, *et al.* Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: an observational study. *Lancet Glob Health.* 2018 ;6(7) :804-810.
40. Zash R, Holmes L, Diseko M *et al.* Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med.* July 22, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoal1905230.
41. World Health Organization. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens, July 2019.
42. Bizune DJ, Kempker RR, Kagei M, *et al.* Treatment Complexities Among Patients with Tuberculosis in a High HIV Prevalence Cohort in the United States. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018 Sep 11. doi: 10.1089/AID.2018.0126.
43. Dooley K , Sayre P, Borland J, *et al.* Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 Jan 1;62(1):21-7.
44. Dooley K , Kaplan R, Mwelase N, *et al.* Safety and efficacy of dolutegravir-based art in TB/HIV coinfecting adults at week 24. 25th CROI. Boston. 4–7 March 2018. Oral abstract 33.

AFFILIATIONS

1. Service des maladies infectieuses, CHU UCL Namur site Godinne, Centre de référence SIDA, UCL-NAMUR site Godinne, Université Catholique de Louvain, Avenue Docteur Gaston Therasse 1, 5530 Yvoir, Belgique
2. Service de médecine interne et maladies infectieuses, Centre de référence SIDA, Cliniques Universitaires saint Luc, Université Catholique de Louvain, Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Pr. JEAN CYR YOMBI

Université catholique de Louvain
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Service de médecine interne et maladies infectieuses
 Centre de référence SIDA
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles, Belgique
 jean.yombi@uclouvain.be